

# 冠血流遮断 (Anoxic Cardiac Arrest) の 安全限界と心筋保護に関する実験的研究

山口大学医学部第1外科学教室 (主任：八牧力雄教授)

村 田 武 穂

〔原稿受付：昭和52年4月25日〕

## Anoxic Cardiac Arrest in the Dog : Its Safe Period and Myocardial Protection against Anoxia

TAKEO MURATA

From the First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine  
(Director : Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

To determine the safe period of anoxic cardiac arrest and to learn how to protect the myocardium from anoxia, experiments were performed in 36 dogs subjected to 30, 60 and 90 minutes, respectively, of arrest during cardiopulmonary bypass at normal body temperature. The anoxic arrest was induced by cross-clamping the ascending aorta. After declamping, extracorporeal circulation was allowed to perfuse the heart for a period of 10 minutes before electrical defibrillation was, if necessary, attempted. The mechanical support was withdrawn 10 minutes later. No cardiotoxic drugs were employed at any time during the experiments.

The animals were divided into the following groups :

Group I (Control) : Aortic occlusion was performed with no intervention.

Group II (Cardiac Cooling) : The heart was cooled by direct contact with a saline ice slush during anoxia. Immediately before declamping, the slush in a pericardial cradle was removed.

Group III (GIK) : During anoxia, a glucose-insulin-potassium solution\*<sup>1</sup> at 37°C was perfused into the proximal aorta with a gravity-flow reservoir 100 cm. above heart level.

Group IV (Saline) : Normal saline at 37°C was perfused in the same manner as in Group III.

To assess the protective effect of each type of intervention upon the heart, cardiac function measured by left ventricular stroke work (SW) and by the physiologic maximal shortening velocity of the contractile element,  $V_{pm}$  was studied before and after anoxic arrest.

\*<sup>1</sup> The perfusate was 1,000ml of 5% glucose in water containing regular insulin (100 units), potassium chloride (20 mEq) and sodium bicarbonate (4 mEq).

Key Words Anoxic Arrest, Myocardial Protection, Stroke Work,  $V_{pm}$ , GIK-solution.

Present address : The First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi, 755, Japan.

## Results

1) Thirty minutes of arrest resulted in moderate depression of cardiac function, whereas 60 minutes produced much more severe depression : SW decreased by approximately 55% and 90% respectively; Vpm decreased approximately 35% and 68% respectively. There was a statistically significant difference between the mean Vpm values in the two groups ( $p < 0.05$ ). Experimental results\*<sup>2</sup> previously obtained in our laboratory demonstrated that the arterial mean pressure falls so markedly that the dog cannot survive more than 30 minutes of arrest, although the heart itself appears to tolerate well 60 minutes or more of arrest judging from changes in coronary arteriovenous lactate difference, intramyocardial oxygen tension and myocardial ultrastructure. Consequently, it is concluded that a safe period of anoxic cardiac arrest at normal body temperature is 30 minutes or less.

2) The topical hypothermia of the heart with saline ice slush resulted in only slight preservation of SW, but considerable preservation of Vpm. There was a statistically significant difference between the Vpm values in the control and hypothermic hearts subjected to 90 minutes of arrest ( $p < 0.05$ ). The reason that the topical hypothermia was not so beneficial may have been because the myocardial wall was cooled gradually from outside to inside.

3) The coronary perfusion with GIK resulted in significant cardiac preservation during the anoxic arrest. When the hearts were subjected to 30 and 60 minutes of arrest, most of them resumed regular beats spontaneously after declamping of the aorta. The beneficial effect upon the myocardium, measured by cardiac function, was independent of the duration of anoxia. There was a statistically significant difference between the SW values in the control and GIK hearts subjected to 60 minutes of arrest ( $p < 0.05$ ). Since this simple maneuver doubles the maximal safe period of anoxic arrest at normothermia, it is of clinical use.

4) The coronary perfusion with normal saline was extremely harmful to the myocardium during anoxia. This finding may be attributed to the washing out of the energy substrate from the myocardial cells.

## I 緒 言

冠血流遮断による anoxic arrest の安全な時間的限界を知ることは、心臓外科医の大きな関心事である。したがって、近年、このことに関する実験的ならびに臨床的研究が、機能的<sup>1)-4)</sup>、生化学的<sup>5)6)</sup>、組織学的<sup>7)-9)</sup> 方面より数多く行われてきた。教室の小田<sup>10)</sup>は、実験的に、冠動・静脈乳酸較差、心筋内酸素分圧、心筋電顕像より見れば、常温下における健常心に対する anoxic arrest の安全限界は、それぞれ 60分、90分、

60分となるが、30分を越えると動脈平均圧は不可逆的と思われるまでに低下することより、総合的に判断して、30分が限界であろうと述べ、心機能の面から一層詳細な研究が必要であることを示唆した。先人の業績も、心機能の面より見た安全限界は10—30分であるとし、この限界を延長するための心筋保護対策として、酸素加血冠灌流、局所心冷却<sup>11)-16)</sup>、あるいはこれらの併用、glucose-insulin-potassium (GIK) 液冠灌流<sup>17)-19)</sup>などが考案されている。

本研究の目的は、心機能の面より anoxic arrest の

\*<sup>2</sup> Oda, T. : Normothermic anoxic arrest of the canine heart : Estimation of the safe period. Arch Jap Chir 44 : 313, 1975.

安全限界を再評価するとともに、その延長策を検討することにある。

## II 対象および方法

体重 8.5—17kg の雑種成犬36頭を、9頭づつ下記の4群に分け、各群の3頭づつに対し、体外循環下に上行大動脈を遮断し、それぞれ30分、60分、90分の anoxic arrest を行い、心機能の面から比較検討した。

I 群：なんらの補助手段を行わず、対照とした。

II 群：上行大動脈遮断と同時に、生理的食塩水で作った ice slush を用い、心膜腔内で直接表面より心臓を冷却した。心筋温は、心尖部の心筋内に刺入した電極針により測定した。

III 群：上行大動脈遮断と同時に、その根部を穿刺し、100cm の落差で、36—37°C に加温した GIK 液 (5% 糖液 1000ml, レギュラー・インシュリン 100単位, 塩化カリ 20 mEq, 重炭酸ナトリウム 4 mEq) による冠灌流を anoxic arrest 中持続した。

IV 群：36—37°C に加温した生理的食塩水により、II 群と同様に冠灌流を行った。

まず、sodium pentobarbital (Nembutal) 30mg/kg の静脈麻酔下に気管内挿管し、容量規定型呼吸器により室内空気をを用いて陰・陽圧呼吸を行った。左大腿動・静脈に細管を挿入し、それぞれ動脈圧および中心静脈圧の測定と採血の用に供した。全実験経過を通して、食道温、直腸温、心電図 (第2肢誘導) を記録した。つぎに、第4肋骨間を胸骨横断をともなう両側開胸を行い、奇静脈を結紮した後、上・下大静脈および上行大動脈の周囲に遮断用テープを繞らせ、左房内に圧測定用細管を、右房内に減圧用細管を、左室内に心尖部よりベント管 (人工肺と連結) を挿入した。ヘパリン 3 mg/kg を静注後、右頸静脈および同大腿静脈よりそれぞれ上・下大静脈に脱血管 (Bardic #18), 右大腿動脈に送血管 (Rüsch #12) を挿入し、型の如く体外循環回路に連結した。この装置は、MERA 社製ディスプレイ・シート型人工肺 SS と DeBakey 型ローラー・ポンプ 1 基よりなり、落差により脱血し、ポンプによって送血した。体外循環回路は、同種新鮮血 500ml (ヘパリン 50mg 添加) と、これと同量の乳酸加リンゲル液とで充填した。体外循環中、犬の体温を保持するため、回路の一部を 40°C の恒温槽内に浸し、流量の2倍量の酸素を人工肺内に吹送した。送・脱血のバランスが保たれた時点で完全体外循環に移行し、所定の時間上行大動脈を鉗子で狭み anoxic arrest

を行った。鉗子を除去して冠循環を再開すると同時に、II 群では心冷却用の ice slush を取り除き、III 群および IV 群ではそれぞれ GIK 液および生理的食塩水の冠灌流を中止し、その後10分を経て必要があれば電気的に除細動し、さらに10分後に体外循環を停止した。心臓・血管に作用する一切の薬剤は使用しなかった。

### 心機能の評価

心機能の指標として、anoxic arrest の前後に左室 1 回仕事量と  $V_{pm}$  (the physiologic maximal shortening velocity of the contractile element) を測定し、心機能の低下度を知るために、下記の式よりこれらの減少率を求め、各群ごとに比較検討した。

$$\text{減少率(\%)} = \frac{\text{前値} - \text{後値}}{\text{前値}} \times 100$$

i) 左室 1 回仕事量：心臓のポンプ能の指標として左室 1 回仕事量を下記の式より算出した。

$$SW = \frac{SV \times (\text{mean Ao} - \text{MLAP})}{100} \times 1.36$$

SW：左室 1 回仕事量 (gM)

SV：1 回拍出量 (ml)

mean Ao：大動脈平均圧 (mmHg)

MLAP：左房平均圧 (mmHg)

ii)  $V_{pm}$ ：心尖部より左室内に細管を挿入し、これを介して得られた左室内圧曲線より  $dp/dt$  (mmHg $\cdot$ sec $^{-1}$ ) を算出し、これを長軸に、対応する左室内収縮期圧を横軸にとりて曲線を描き、心筋収縮能の指標として  $V_{pm}$  (sec $^{-1}$ ) を算定した。

心筋収縮能の指標として、しばしば用いられる Max  $dp/dt$  は、心拍数、前および後負荷 (左室内拡張期終末圧および動脈拡張期圧) の変動に左右される<sup>20)</sup>。Mirsky 等<sup>21)</sup>によれば、 $V_{pm}$ 、すなわち ( $dp/dt/kp$ ) max はほとんど負荷状態に影響されることなく、心筋の収縮能を反映する。但し、 $k=28$ 。I 群 (対照) に属する代表的な実験犬の 30分、60分、90分の arrest 前後におけるそれぞれの  $V_{pm}$  算定法を Fig. 1 に示す。

以上の如き心機能測定に際し、心拍再開不能または心拍を再開しても、体外循環の停止後、自力で循環を維持することができなかった時は、それらの減少率を 100% とした。動脈圧および左室内圧は日本光電社製電気血圧トランスデューサー MR—4 T,  $dp/dt$  は同微分用プリアンプ S—4077, 心拍出量は上行大動脈根部に装着した同矩形波電磁流量計プローブによりそれぞれ測定し、記録計 PMP—3004 に同時記録した。左房圧および中心静脈圧は水柱圧力計で測定した。

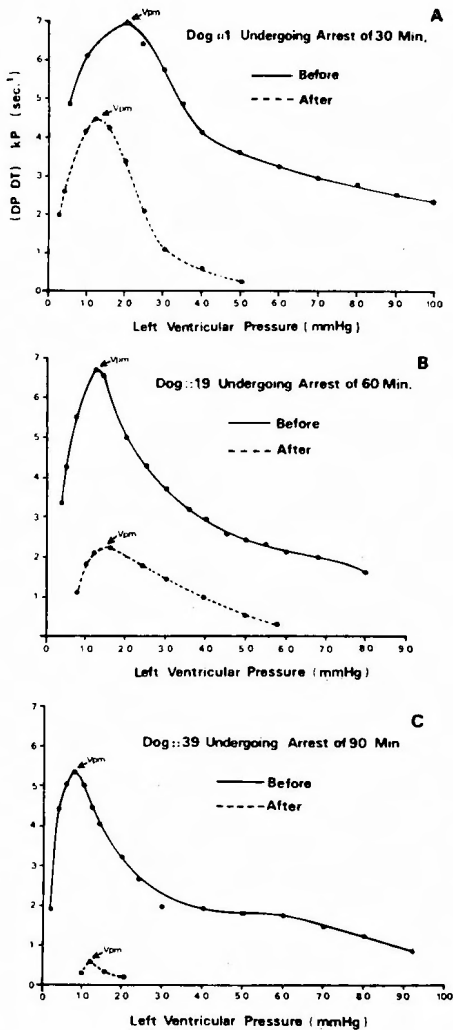


Fig. 1. The force-velocity relationship based on pressure analysis. A, B and C show the curves plotted before and after 30, 60 and 90 minutes, respectively, of anoxic arrest. V<sub>pm</sub> represents the physiologic maximal velocity of shortening as observed in each curve. Here  $k=28$ .

### Ⅲ 結 果

体外循環の流量は、 $52.4 \pm 11.5 \text{ ml/kg/min}$  で、食道温、Ht, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Base Excess の変動は Table 1. に示す。すなわち、体外循環中はほぼ一定に犬の体温は保たれたが、その終了後には著しいアチドージスをきたした。なお、Ⅱ群 (心冷却) では心尖部で測定された心筋温は、anoxic arrest 30分 で  $5.3 \pm$

Table 1. Esophageal temperature, Ht., pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> and base excess before and after extracorporeal circulation

	Before	After
Esoph. Temp (c)	$35.9 \pm 5.9$	$34.6 \pm 1.3$
Ht (%)	$40.7 \pm 6.7$	$37.3 \pm 4.8$
pH	$7.46 \pm 0.15$	$7.26 \pm 0.12$
paO <sub>2</sub> (mmHg)	$63.1 \pm 18.2$	$61.0 \pm 17.9$
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	$21.4 \pm 10.2$	$22.6 \pm 10.5$
Base Excess	$-5.3 \pm 8.6$	$-15.0 \pm 8.4$

$0.94^\circ\text{C}$  まで、60分 で  $6.0 \pm 1.4^\circ\text{C}$  まで、90分 で  $4.8 \pm 0.23^\circ\text{C}$  まで下降し、この群全体として  $5.38 \pm 1.1^\circ\text{C}$  までであった。Ⅲ群 (GIK 液) およびⅣ群 (生理的食塩水) におけるそれぞれの冠灌流量は  $1.4 \pm 0.2 \text{ ml/kg/min}$  であった。

#### 1) anoxic arrest 後の心拍再開

Ⅰ群 (対照) の9例中6例が上行大動脈遮断後5—20分で心室細動をきたし、40分で心静止、残りの3例は約30分で心室細動をきたすことなく直接心静止に移行した。Ⅱ群 (心冷却) では2例がそれぞれ5分および10分で細動、ついで15分および35分で静止、残りの7例は直接静止に入った。Ⅲ群 (GIK 液) の9例すべてが3—6分で直接心静止をきたした。Ⅳ群 (生理的食塩水) では全例10—20分で細動、ついで40—50分で静止に移行した。要するに、冠血行遮断中 GIK 液で冠灌流を行うと、全例が心室細動を経由しないで直接心静止をきたしたことが目立っている。

心拍再開状態を見るに、anoxic arrest 30分では、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群の全例とⅣ群の1例が心拍を再開したが、Ⅲ群では自然再開であったのに対し、他群ではすべて電氣的除細動が必要であった。60分ではⅠ、Ⅱ、Ⅲ群の全例とⅣ群の2例が心拍を再開し、しかも、Ⅲ群の1例は電氣的除細動を必要としなかった。90分になると、Ⅰ群2例、Ⅱ群3例、Ⅲ群1例に心拍再開を見たが、すべて除細動を必要とし、ⅠおよびⅣ群のそれぞれ1例に、不可逆的心筋障害を示す心筋の硬直状態、すなわち“stone heart”<sup>22)23)</sup> が認められた (Table 2.)。

要約すると、少なくとも心拍再開という見地からすれば、Ⅰ群 (対照)、Ⅱ群 (心冷却)、Ⅲ群 (GIK 液) の間に大差はなかったが、Ⅳ群 (生理的食塩水) が最も劣っていた。しかも、anoxic arrest 30分および60分では、Ⅲ群は他群に比較して冠血流を再開すれ

**Table 2.** Number of dogs resuming sinus rhythm after anoxic arrest

Groups	Arrest Time (Minutes)		
	30	60	90
I	3	3	2
II	3	3	3
III	3*	3**	1
IV	1	2	0

Note. Each group consisted of 9 dogs, who underwent, in subgroups of three, 30, 60 and 90 minutes of anoxic arrest, respectively. According to the type of intervention performed during the anoxia, the animals were divided into the following groups: Group I, no intervention (control); II, cardiac cooling with saline ice slush; III, coronary perfusion with GIK solution; IV, coronary perfusion with normal saline. \* All animals resumed regular beats spontaneously after declamping of the ascending aorta. \*\* One dog also regained sinus rhythm without electrical defibrillation.

ば、電氣的除細動が行わずとも、自然に正常調律を回復する公算が大きかった。しかし、arrest が90分になると、I群およびIV群の一部に不可逆性心筋障害状態である、いわゆる“stone heart”を認めた。

2) 心機能の変化

i) 左室1回仕事量

左室1回仕事量の減少率は、anoxic arrest 30分では、III群 47.7±30.8%、I群 55.5±21.2%、II群 68.0±5.7%、IV群 92.4%±10.7%の順に高くなり、60分では、III群 44.5±6.4%、I群 89.3±5.7%、II群 91.5±4.7%、IV群 100%の順となり、しかも、I群とIII群間に統計的有意差 (P<0.05) を認めた。すなわち、III群

における左室1回仕事量の減少率は最も低く、arrest が30分でも60分でもほとんど差異はなかった。しかし他群では後者の場合には大巾に減少率が高くなった。arrest が90分になると、各群ともほぼ90%またはそれ以上の減少率を示した (Table 3, Fig. 2)。

ii) Vpm

anoxic arrest 前後における心拍数、左房平均圧、大動脈拡張期圧の変化は Table 4 に示す如くで、一般的にいえば、arrest が30分より60分に延長されるとその前後におけるこれらの測定値の各差が大きくなった。各群別に見ると、30分の arrest を行うと、II群 (心冷却) ではその前後のいずれの測定値にも統計的有意差はなく、I群 (対照) およびIII群 (GIK液) では動脈拡張期圧のみが有意差を以て減少し、IV群 (生理的食塩水) では左房平均圧および動脈拡張期圧が有意差を以て変化した。arrest が60分になるとIII群では動脈拡張期圧、II群およびIV群ではすべてが有意差を以て変化した。arrest 90分では、II群の動脈拡張期圧、I群の左房平均圧および動脈拡張期圧、III群およびIV群のすべての測定値が有意差を以て変化した。

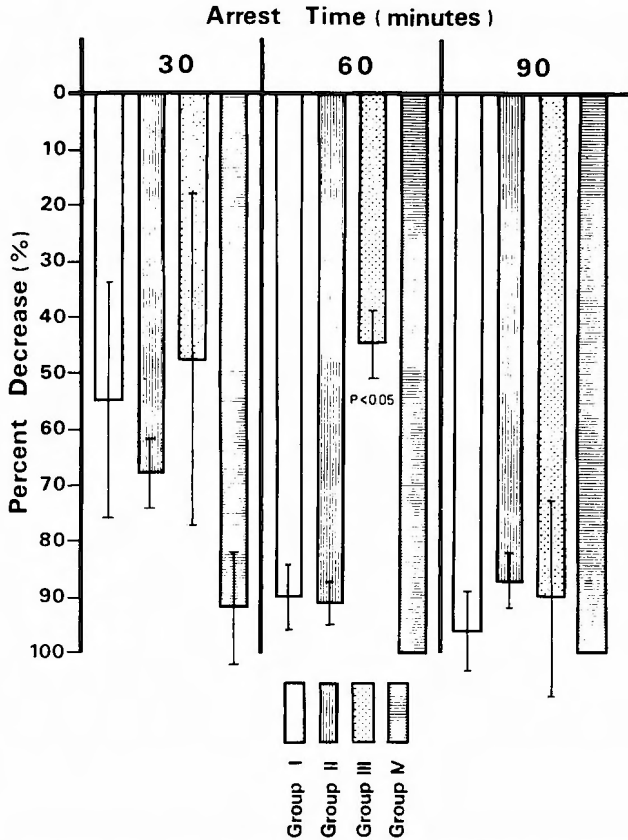
したがって、心拍数および負荷状態に左右される Max dp/dt よりも、ほとんどこれらに影響されない Vpm を心筋収縮能の指標として取り挙げ、比較検討する方が一層合理的といえる。

Vpm の減少率は、30分および60分の arrest 後、III群 (18.8±27.2%および19.9±34.5%) II群 (30.2±44.5%および48.8±14.8%)、I群 (35.4±13.4%および67.8±1.6%)、IV群 (93.8±8.8%および97.8±3.2%) の順で高くなり、I群の30分 arrest と60分 arrest との間に、またいずれの長さの arrest においても、I群とIV群の間に統計的有意差 (P<0.05) を認めた。90分の arrest 後では、II群 (63.1±18.1%)、III群 (69.1±43.7%)、I群 (96.3±5.2%)、IV群 (100%) の

**Table 3.** Decreasing rate (%) of left ventricular stroke work (gM)

Arrest Time (Minutes)	30			60			90			
	Before	After	Percent Decrease	Before	After	Percent Decrease	Before	After	Percent Decrease	
Groups	I	9.5±5.4	4.6±3.9	55.5±21.2	11.5±2.8	1.2±0.5	89.3±5.7	14.9±2.6	0.3±0.4	97.3±3.6
	II	10.2±3.9	3.5±1.6	68.0±5.7	5.6±0.7	0.5±0.2	91.5±4.7	9.2±3.8	0.2±0.3	87.5±4.9
	III	14.9±3.9	8.0±4.2	47.7±30.8	12.6±3.9	7.1±2.7	44.5±6.4	8.6±3.1	0.4±0.6	90.0±17.3
	IV	10.2±5.1	0.3±0.5	92.4±10.7	11.2±1.9	0	100	8.6±3.2	0	100

## Decreasing Rate of Left Ventricular Stroke Work



**Fig. 2.** The decreasing rate of left ventricular stroke work is represented as a bar graph. In the control (Group I), 30 minutes of anoxic arrest resulted in moderate depression of cardiac function, determined by stroke work, while 60 minutes resulted in much more severe depression. The myocardium was significantly protected by coronary perfusion with GIK solution during both 30 and 60 minutes of anoxic arrest, the extent of benefit being independent of the period of anoxia (Group III). There was a statistically significant difference between the decreasing rates of stroke work in the control and GIK hearts subjected to 60 minutes of arrest ( $p < 0.05$ ). Cardiac cooling with saline ice slush (Group II) was of only slight benefit and coronary perfusion with normal saline (Group IV) was actually harmful to the myocardium (measured by stroke work). Ninety minutes of anoxic arrest resulted in such severe depression that none of the animals in any of the groups survived.

順になり、I群とII群間に統計的有意差 ( $P < 0.05$ )を認めた (Table 5, Fig. 3).

要するに、心機能を左室1回仕事量およびVpmの変動によって評価すれば、少くとも60分またはそれ以下のanoxic arrestであれば、この期間中行われた

GIK液冠灌流によって最もよく心筋が保護され、しかもこの効果はarrestが30分であっても60分であっても、ほとんど同程度に発揮された。しかし、arrestが90分になると心機能は大巾に低下した。arrest中のice slushによる心冷却は、Vpm、すなわち心筋収縮

Table 4. Changes in pulse rate, mean left atrial and diastolic aortic pressures

Groups	Arrest time, Min	30			60			90		
		Before	After	SSD	Before	After	SSD	Before	After	SSD
I	Pulse Rate	170±33	137 ±33	No	152±30	85 ±18	Yes	122±25	81 ±33	No
	MLAP	5.2±2.7	5.5±1.1	No	7.0±3.6	7.2±5.3	No	9.9±2.2	16.8±0.3	Yes
	DAP	61.3±16.1	33.3±3.8	Yes	66.0±14.5	17.6±7.1	Yes	74.0±4.3	13.3±10.6	Yes
II	Pulse Rate	140±17	108±18	No	170±14	129±7	Yes	149±17	97.3±39	No
	MLAP	3.8±2.3	6.3±3.1	No	5.3±1.4	9.7±2.7	Yes	6.0±0.7	7.8±1.3	No
	DAP	65.3±32.7	36.7±14.8	No	84.0±22.7	32.0±19.9	Yes	89.3±30.3	24.0±8.6	Yes
III	Pulse Rate	130±12	126 ±20	No	140±26	112±27	No	153±13	24 ±34	Yes
	MLAP	9.2±3.5	10.2±3.5	No	7.0±1.9	7.2±6.6	No	5.2±2.6	13.3±3.3	Yes
	DAP	84.0±20.5	39.3±6.2	Yes	70.7±13.6	40.7±6.2	Yes	74.7±12.4	4.6±6.6	Yes
IV	Pulse Rate	120±10	40 ±57	No	150±15	57 ± 3	Yes	139±10	0	Yes
	MLAP	6.8±1.8	14.0	Yes	6.7±0.6	13.0±2.0	Yes	8.3±0.5	3.5	Yes
	DAP	64.0±5.6	6.7±9.4	Yes	94.7±1.9	8.0±5.6	Yes	62.7±6.8	0	Yes

Note. i) Pulse rate, mean left atrial pressure (MLAP) and diastolic aortic pressure (DAP) are expressed in  $\text{min}^{-1}$ ,  $\text{cmH}_2\text{O}$  and  $\text{mmHg}$ , respectively.

ii) SSD means a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between the measurements obtained before and after anoxic arrest for the prescribed periods.

Table 5. Decreasing rate (%) of vpm ( $\text{sec}^{-1}$ )

Arrest Time (Minutes)	Groups	30			60			90		
		Before	After	Percent Decrease	Before	After	Percent Decrease	Before	After	Percent Decrease
I	I	6.1±2.7	3.6±1.1	35.4±13.4	4.6±1.6	1.5±0.5	67.8±1.6	3.7±1.3	0.2±0.3	96.3±5.2
	II	4.2±2.0	2.2±0.6	30.2±44.5	3.3±0.8	1.6±0.2	48.8±14.8	4.2±1.1	1.5±0.6	63.1±18.1
	III	4.4±1.7	3.1±0.7	18.8±27.2	3.6±0.2	3.1±1.7	19.9±34.3	4.3±1.2	1.9±2.6	69.1±43.7
	IV	4.5±1.5	0.4±0.6	93.8±8.8	7.1±1.4	0.1±0.2	97.8±3.2	7.6±1.9	0	100

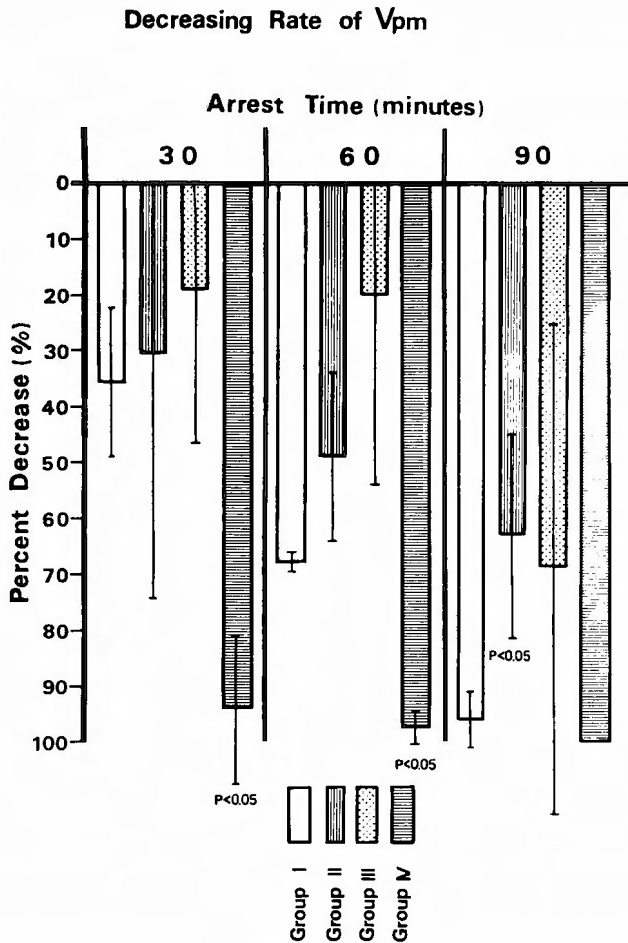
能を対象とすれば、30分および60分の arrest では軽度ながら心筋保護作用を示し、90分の arrest では対照との間に統計的有意差を認めるまでに効果を発揮した。しかし、左室1回仕事量よりすれば、この心冷却法は30分および60分の arrest では無効で、90分になってもわずかに効果を示したに過ぎなかった。いずれにせよ、このような心冷却法は効果を発揮するには、ある程度の時間を必要とするものと思われる。しかし、生理的食塩水による arrest 中の冠灌流は、指標が左室1回仕事量であろうと、Vpm であろうと心筋保護に関しては有害無益で、とくに後者から心機能を評価すると、30分および60分の arrest では対照との

間に統計的有意差が認められた。

#### IV 考 察

心筋に影響する諸因子が集結された結果が心機能であるので、この面より anoxic arrest の安全限界を評価するのが最も妥当である。

Greenberg 等<sup>1)</sup>によれば、犬において37°Cの体温で、10分間 anoxic arrest を行うと、左室機能曲線より見て、平均25%の機能低下をきたすが、arrest 前値の60%以下となることはない。しかし、30分の arrest 後には前値の30%以下となり、心臓は洞調律を回復し、自力で循環を維持することができても、心電図学



**Fig. 3.** The decreasing rate of Vpm (the physiologic maximal shortening velocity of the contractile element) is represented as a bar graph. Cardiac function (measured by Vpm) was well protected by a coronary perfusion of a GIK solution during both the 30-minute and the 60-minute anoxic arrest (Group III). The effect of this method of intervention upon the myocardium seemed to be independent of the duration of anoxia. Less benefit resulted from cardiac cooling with a saline ice slush (Group II). In the hearts subjected to 90 minutes of anoxic arrest, however, significant myocardial preservation occurred with the topical cooling ( $p < 0.05$ ). Coronary perfusion with normal saline (Group IV) was definitely harmful to the myocardium.

的に心筋障害を認める。したがって、常温での安全限界は10分である。循環血液温を $18^{\circ}\text{C}$ に低下せしめて冠血流を遮断し、冷却食塩水の心膜腔内灌流によって心筋温の上昇を防ぎつゝ、血液温を $28^{\circ}\text{C}$ に上昇せしめた状態では、30分のarrestは安全である。さらに、心筋温を $10^{\circ}\text{C}$ 以下に保てば60分のarrestにも十分耐えることができる。Ebert等<sup>2)</sup>は、常温下30分のanoxic arrest後では、心臓が良好な拍動を回復したかに

見えても、十分に機能は発揮し得ず、たとえice slushによる局所心冷却(心筋温は $10-15^{\circ}\text{C}$ に低下)を加えても、かなり機能が低下する。冷却血液による間歇的冠灌流によって、はじめて障害を克服することができたと報告している。Enright等<sup>3)</sup>によれば、常温でanoxic arrestを行えば、心筋の収縮能およびコンプライアンスはともに低下し、この程度はarrestの長さ按比例する。arrestが30分であれば、低下した収



縮能は次第に改善し、ほとんど完全に回復するが、40分または60分の arrest 後では収縮能の低下は残存する。これに対して、30分の arrest 後でも低下したコンプライアンスは時とともに、更に増悪し、しかもこの程度は必ずしも収縮能の低下度とは相関しない。循環血液の温度を30°Cに低下せしめ、60分の arrest を行った結果は、常温で30分の arrest を行った結果に匹敵し、冷却血の冠灌流(血液温30°C, 流量25ml/min.)を併用すれば、心機能障害の発生を完全に防止できる。Stemmer等<sup>4)</sup>によると、常温下30分の arrest 後に発生する拍出量の減少は2時間後に回復し、たとえ電顕像で病的所見が認められても極く軽度であるが、60分の arrest 後では拍出量は激減し、2時間後にはほとんどゼロとなり、電顕像では著しい病的所見が認められる。120分の arrest では ice slush による局所心冷却を行うと、直後には著しい心機能低下をきたすとはいえ、非冷却群に比較して生存率は向上し、明らかな心筋保護効果が認められる。局所心冷却の代りに冷却血冠灌流(血液温15°C, 灌流圧80mmHg)を行うと、機能的および組織的心筋障害を完全に防止できる。Shumway等<sup>11)12)</sup>は、犬において0—5°Cに冷却した食塩水の心臓腔内灌流により、心筋温を20°C前後に低下せしめれば、少くとも60分の anoxic arrest には十分耐え得ることを確かめ、本法を臨床に応用して好成績をあげ、Griep等<sup>13)</sup>も、ほぼ同様な方法を行い90分までの arrest では満足すべき心筋保護効果を認めたと報告している。Hufnagel等<sup>14)15)</sup>は、心筋が5—8°Cに冷却されれば、少くとも100分の anoxic arrest はきわめて安全であることを実験的に確認し、臨床例に対し、1—2°Cに冷却した乳酸加リンゲル液または生理的食塩水を1—2分間心表面に注ぎ、その後上行大動脈を遮断して anoxic arrest を行い、その間心臓腔内を ice slush で満し、大動脈弁の手術に際しては冷却液注入により左室内腔よりの心筋冷却を追加し、20—110分の arrest 下に心手術を行い、好結果を得ている。村上<sup>16)</sup>は、心機能、心筋代謝、組織学的変化より見て、正常心では常温下での anoxic arrest の安全限界は30分で、ice slush による局所心冷却を行えば60分の arrest も安全であるが、肥大心ではこれでも障害が残ると述べている。

以上、諸家の成績をまとめると、大方の意見は常温下での anoxic arrest の安全限界は30分であるとしながらも、なお心機能障害がこの程度の arrest でも残存するので、局所心冷却、あるいは更に冠灌流の併用

を推奨するものがある。いづれの報告も、局所心冷却の心筋保護作用を高く評価している。

翻って著者の実験では、左室1回仕事量は、常温下30分の anoxic arrest 後にはその55%前後を、60分の arrest 後にはほぼ90%を減少し、Vpm ではそれぞれ35%および68%前後を失い、しかも両者間に統計的有意差( $P<0.05$ )を認めた。教室の小田の実験成績(緒論にて既述)、さらには左冠動脈前下行枝の根部結紮で永久的心筋梗塞をきたさしめるには、少くとも40分を必要とし<sup>24)</sup>、また同回旋枝では25分以上経過すると心筋壊死(常に、心筋層内半側、心内膜下に発生)を生じ、時間とともに壊死細胞は増加し、60分で永久的梗塞状態となる<sup>25)</sup>との報告を合せ考えれば、常温下における anoxic arrest の安全限界を、まづまづ30分とするのが妥当であろう。ice slush による局所心冷却は、心臓のポンプ能(左室1回仕事量)より見れば、ほとんど心筋保護作用を示さなかったが、収縮能(Vpm)より見れば、30分および60分の arrest では軽度、90分の arrest では対照に比較して有意差を以て有効であった。局所心冷却が諸家の報告ほど有効でなかったのは、阻血に対して一層抵抗の弱い心筋層の内臓側が十分に冷却されなかったことおよび ice slush によって惹起された心外膜下心筋の cold injury<sup>26)</sup>によるものと推測される。したがって、anoxic arrest に先立ち、心筋層が所定の温度まで均等に冷却される方法を用い、心臓表面より局所冷却は arrest 中に心筋温が上昇するのを防止する目的に使用すべきである。この際、心筋および心臓に有害である ice slush を用いるよりも、冷却食塩水の灌注を行うべきであろう。

心筋はいくつかの物質を代謝に利用し得る能力を有している<sup>27)</sup>。すなわち、好気性状態下では、主として脂肪酸の酸化によって、嫌気性あるいは血中のブドウ糖またはインシュリンが増加した状態では、解糖によってエネルギーを獲得する。その他、アミノ酸およびケトンもエネルギー源となり得る。Winburg<sup>28)</sup>によれば、好気性状態では冠灌流液内にブドウ糖がなくとも心筋は収縮力を維持できるが、比較的長時間(15分以上)の嫌気性状態より好気性状態に転じた場合、ブドウ糖を供給すれば一層収縮力の回復が速かである。しかし、60分の無酸素状態がつづけばもはや回復は困難である。Austen等<sup>29)30)</sup>によれば、anoxic arrest 間に行われたブドウ糖含有血液による冠灌流はよく心筋を保護し、しかもこの効果は37, 28, 10°Cにおいても発揮される。Scheuer等<sup>31)</sup>は、心筋内グリコーゲンの

蓄積量が増加すると、心臓は無酸素状態に対する抵抗が強くなり、ブドウ糖液の冠灌流ではこれよりも程度は低いと同様の効果があるといふ、その原因をグリコーゲン分解作用ならびに高エネルギー磷酸化合物、とくにATPの嫌気性産生の促進に帰している。Hewitt等<sup>18)</sup>は上記のことに他に、GIK液の冠灌流も同様な効果をきたすと述べ、Maroko等<sup>17)</sup>は、GIK液を静注すれば、左冠動脈前下行枝結紮によって生ずる心筋梗塞の領域を縮少できると報告している。この際、添加されるインシュリンは心筋のブドウ糖摂取を促進し<sup>32)</sup>、カリウムは阻血性心筋障害によって失われる細胞内カリウムを補充するものである<sup>18)</sup>。

要するに、グリコーゲンまたはブドウ糖の如きエネルギー基質が心筋内に蓄積されると、阻血性心筋障害が著しく軽減される。

著者の実験では、anoxic arrest中にGIK液の冠灌流を行うと心拍の回復はきわめて容易で、arrestが60分までであればほとんど電気的除細動を必要としなかった。また、心機能の面からも本法は著しい心筋保護作用を示し、30分の安全限界を60分にまで延長することができたが、90分になるともはや効果は認められなくなった。このことは、冠動・静脈血乳酸較差の変動より心筋細胞の嫌気的条件下における代謝活動は60分が限度であるとする小田<sup>10)</sup>の実験結果と符合する。

生理的食塩水による冠灌流は、心筋保護の面からは全く有害で、これは代謝に必要な基質を洗い流すためと思われる。

## V 総括および結論

雑種成犬36頭を用い、常温、体外循環下に、上行大動脈を遮断して、それぞれ30分、60分、90分間のanoxic cardiac arrestを行い、その安全限界と阻血中の心筋保護対策を、心機能(左室1回仕事量およびVpm)の面から検討し、下記の結果を得た。

1) 左室1回仕事量では、30分のarrest後、ほゞ55%を、60分のarrest後、ほゞ90%を減少した。しかるに、Vpmではそれぞれほゞ35%および68%で、両者間に統計的有意差( $P < 0.05$ )を認めた。すでに発表された教室の小田<sup>10)</sup>の実験結果(冠動・静脈血乳酸較差、心筋内酸素分圧、心筋電顕像より見れば、常温下anoxic cardiac arrestの安全限界は、それぞれ60分、90分、60分であるが、arrestが30分を越えると動脈平均圧は不可逆と思われるまでに低下する)を合せ考えれば、常温下anoxic cardiac arrestの安全限

界を30分とするのが妥当である。

2) 上行大動脈遮断と同時に心膜腔内にice slushを満し、arrestの間心臓を外表面より冷却する局所心冷却は、左室1回仕事量より見れば、心筋に対する保護作用は90分のarrest後、わずかに認められたにすぎなかった。Vpmより見れば、30分および60分のarrestでは軽度で、90分になると対照との間に統計的有意差を以て有効であった( $P < 0.05$ )。すなわち、このような冷却法が効果を発揮するには、ある程度の時間を必要とし、諸家の報告する程有効でなかったのは方法そのものに起因すると考えられる。

3) GIK液の冠灌流による心筋保護作用は優秀で、arrestが30分および60分であれば、心臓はほとんど電気的除細動を要しないで、自然に心拍を再開し、arrestが30分でも60分でも心筋に対する保護効果はほとんど同程度であった。すなわち、本法によって30分の安全限界を60分に延長することができたといえる。しかし、90分になれば左室1回仕事量は90%を、Vpmは70%を減少した。GIK液冠灌流法は十分臨床応用の価値がある。

4) 生理的食塩水による冠灌流は、心筋保護の立場から見れば、全く有害で、代謝に必要な基質を心筋より洗い流すためと思われる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師八牧力雄教授に深謝すると共に、直接御指導と御助言を頂いた藤井康宏ならびに小田達郎講師に感謝する。

本論文の要旨は、第28回日本胸部外科学会(大阪、1975)において発表した。

## 参 考 文 献

- 1) Greenberg, J. J., and Edmunds, L. H. : Effect of myocardial ischemia at varying temperatures on left ventricular function and tissue oxygen tension. *J Thorac Cardiovas Surg* **42** : 80, 1961.
- 2) Ebert, P. A., Greenfield, L. J., Austen, W. G., and Morrow, A. G. : Experimental comparison of methods for protecting the heart during aortic occlusion. *Ann Surg* **155** : 25, 1962.
- 3) Enright, L. P., Staroscik, R. N., and Reis, R. L. : Left ventricular function after occlusion of the ascending aorta : Assessments of various methods for myocardial protection. *J. Thorac. Cardiovas Surg* **60** : 737, 1970.
- 4) Stemmer, E. A., McCart., P., Stanton, W. W., Jr., Thibault, W., Dearden, L.S., and Conno-

- lly, J. E.: Functional and structural alterations in the myocardium during aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovas Surg* **66** : 754, 1973.
- 5) Sato, R., Ogawa, K., Okada, M., Takeda, Y., and Kimura, K. : Studies on the maximal ttime limit for total occlusion of the coronary circulation by determination of the enzymic activity level in blood. *J Thorac Cardiovas Surg* **53** . 231, 1967.
  - 6) 野沢達郎：体外循環における心筋代謝の臨床的研究—とくに上行大動脈単純遮断法および人為的心室細動法の安全限界について—。日胸外会誌 **18** : 884, 1970.
  - 7) Miller, D. R., Rasmussen, P., Klionsky, B., Cossman, F. P., and Allbritten, F. F. Jr. Elective cardiac arrest Its effect on myocardial structure and function. *Ann Surg* **154**: 751, 1961.
  - 8) Miller, D. R., Rasmussen, P., and Klionsky, B. : Reversibility of morphologic changes following elective cordiac arrest. *Ann Surg* **159** : 208, 1964.
  - 9) 近森淳二：冠血流遮断による阻血性任意心拍停止法の研究：心筋の電子顕微鏡学的研究。Jap Circul J **32**: 1743, 1968.
  - 10) 小田達郎：常温下冠血流遮断 (Anoxic Cardiac Arrest) の安全限界に関する実験的研究。日外宝 **44** : 313, 1975.
  - 11) Shumway, N. E., Lower, R. R., and stofer, R. C. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gyne Obst* **109** : 750, 1959.
  - 12) Hurley, E. J., Lower, R. R., Dong, E., Jr., pillsbury, R. C., and Shumway, N. E. : Clinical experience with local hypothermia in elective cardiac arrest. *J Thorac Cardiovas Surg* **47** : 50, 1964.
  - 13) Griep, R. B., Stinson, E. B., and Shumway, N. E. : Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. *J Thorac Cardiovas Surg* **66** 731, 1973.
  - 14) Hufnagel, C. A., Conrad, P. W., Schanno, J., and Pifarré, R. : profound cardiac hypothermia. *Ann Surg* **5** : 790, 1961.
  - 15) Hufnagel, C. A., and Conrad, P. W. : The direct approach for the correction of aortic insufficiency. *JAMA* **178** : 275, 1961.
  - 16) 村上泰治：心筋局所冷却法に関する実験的研究。日胸外会誌 **24** : 894, 1976.
  - 17) Maroko, P. R., Libby, P., Sobel, B. E., Bloor, C. M., Sybers, H. D., Shell, W. E., Covell, J. W., and Braunwald, E. : Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary occlusion. *Circulation* **45** : 1160, 1972.
  - 18) Hewitt, R. L., Lolley, D. M., Adrouny, G. A., and Drapanas, T. : Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. *Surg* **75**: 1, 1974.
  - 19) Lolley, D. M., Hewitt, R. L., and Drapanas, T. Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin, and potassium during anoxic arrest. *J Thorac Cardiovas. Surg* **67** : 364, 1974.
  - 20) Mason, D. T. Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* **23** : 516, 1969.
  - 21) Mirsky, I., Ellison, R. C., and Hugenholz, P. G. : Assessment of myocardial contractility in children and young adults from ventricular pressure recordings. *Am J Cardiol* **27** : 359, 1971.
  - 22) Cooley, D. A., Reul, G. J., and Wukasch, D. C. : Ischemic contracture of the heart : "stone heart" *Am J Cardiol* **29** 575, 1972.
  - 23) Wukasch, D. C., Reul, G. J., Milam, J. D., Hallman, G. L., and Cooley, D. A. The "stone heart" syndrome. *Surg* **72**: 1071, 1972.
  - 24) Bolooki, H., Rooks, J. J., Viera, C. E., Smith, B., Mobin-Uddin, K., Lombardo, C. R., and Jude, J. R. Comparison of the effect of temporary or permanent myocardial ischemia on cardiac function and pathology. *J Thorac Cardiovas. Surg* **56** : 590, 1968.
  - 25) Jennings, R. B., Sommers, H. M., Smyth, G. A., Flack, H. A., and Linn H. : Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* **70** 68, 1960.
  - 26) Speicher, C. E., Ferrigan, L., Wolfson, S. K., Jr., Yalav, E. H., and Rawson, A. J. : Cold injury of myocardium and pericardium in cardiac hypothermia. *Surg Gyne Obst* **114** : 659, 1962.
  - 27) Wallace, H. W. : Cardiac metabolism. *New Engl J Med* **261** : 1322, 1959.
  - 28) Winburg, M. M. : Influence of glucose on contractile activity of papillary muscle during and after anoxia. *Am J physiol* **189** : 135, 1956.
  - 29) Austen, W. G., Greenberg, J. J., and Piccinini, J. C. : Myocardial function and contractile force affected by glucose loading of the heart during anoxia. *Surg* **57** 839, 1965.
  - 30) Greenberg, J. J., Piccinini, J. C., and Austen,

- W. G. : Hyperglycemic coronary perfusion : Effect of hypothermia on myocardial function during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* **162** 1046, 1965.
- 31) Scheuer, J., and Stezoski : Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the rat. *Cir Res* **27** ; 835, 1970.
- 32) Morgan, H. E., Henderson, M. J., Regan, D. M., and Park, C. R. Regulation of glucose uptake in muscle . I. The effect of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated perfused heart of normal rats. *J Biol Chem* **236** : 253, 1961.